

## BAB I. PENDAHULUAN

### I.1. Latar belakang

Penyakit Parkinson adalah kondisi neurodegeneratif progresif yang dihasilkan dari kematian sel dopaminergik pada substantia nigra di otak (*Joint Formulary Committee*, 2018). Menurut data analisis dari *Global Burden of Disease* pada tahun 2016, sebanyak 6,1 juta individu di seluruh dunia mengidap penyakit Parkinson, dimana 2,9 juta individu (47,5%) adalah perempuan dan 3,2 juta individu (52,5%) adalah laki-laki. Prevalensi pada tahun 2016 menunjukkan antara usia 85 tahun sampai 89 tahun (1,7% untuk laki-laki; 1,2% untuk perempuan) (*GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators*, 2018). Di Indonesia, penyakit Parkinson diperkirakan menyerang 876.665 individu dari total jumlah penduduk sebesar 238.452.952 individu (Noviani et al., 2010).

Pergerakan normal pada dasarnya dikendalikan oleh keseimbangan antara efek rangsang dan penghambatan dari jalur langsung dan tidak langsung pada siklus motorik dalam ganglia basal. Respons gejala yang dihasilkan oleh agen dopaminergik dalam pengobatan penyakit Parkinson telah memfokuskan pada peran dopamin dalam patofisiologi penyakit Parkinson. Namun, terdapat sistem neurotransmitter lainnya yang sudah dikenali. Reseptor adenosin A<sub>2A</sub> terlokalisasi dengan reseptor dopamin D<sub>2</sub> pada jalur neuron tidak langsung, dimana stimulasi reseptor adenosin A<sub>2A</sub> merangsang pelepasan GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*), sedangkan stimulasi reseptor dopamin D<sub>2</sub> menghambat pelepasan GABA di globus pallidus. Pada penyakit Parkinson terjadi perubahan ekspresi reseptor adenosin A<sub>2A</sub> di ganglia basal, yang menunjukkan peran patologis untuk reseptor ini. Antagonis reseptor adenosin A<sub>2A</sub> memiliki potensi yang efektif untuk pengobatan penyakit Parkinson, terlebih lagi berpotensi menghindari beberapa efek samping (mis. Diskinesia) yang terkait dengan terapi dopaminergik (Kulisevsky & Poyurovsky, 2012; Chen et al., 2013).

Senyawa bahan alam banyak digunakan untuk mengobati kondisi patologis pada sistem saraf pusat (Girdhar et al., 2015). Salah satu golongan senyawa dari bahan alam ialah alkaloid. Alkaloid memiliki aktivitas farmakologis yang luas dan beragam dilihat dari struktur kompleks, meliputi bidang kardiovaskular dan sistem saraf pusat (Kar, 2007).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ramadhanty (2019), mengenai pencarian senyawa antagonis reseptor adenosin A<sub>2A</sub> melalui metode *Virtual Screening* yang diambil dari basis data *Princeton Natural Product* dan *IBScreen Natural Product*, diperoleh 50 senyawa yang didalamnya terdapat golongan alkaloid *imidazole*, *quinazoline* dan *quinolone* yang memiliki energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) lebih kecil dari ligan alami (-9,8 kkal/mol) dalam rentang -9,8 sampai -12,1 kkal/mol.

Dari data tersebut diketahui bahwa senyawa hasil penelitian sebelumnya memiliki potensi sebagai pilihan pada terapi penyakit Parkinson. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi lanjutan untuk memprediksi afinitas yang terbentuk antara reseptor adenosin A<sub>2A</sub> dengan senyawa uji, dengan menggunakan analisis *molecular docking*. Namun, analisis *molecular docking* ternyata tidak dapat mengamati kestabilan ikatan yang terjadi terhadap ruang dan waktu, sehingga diperlukan simulasi dinamika molekuler untuk mengamati secara lebih lanjut sehingga terlihat interaksi dan kestabilan ikatan yang terjadi (Yanuar et al., 2014). Proses penemuan obat baru penuh dengan risiko, oleh karena itu dilakukan tes *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui keamanan obat, termasuk toksisitas dan efek samping yang dapat terjadi. Tetapi, pendekatan eksperimental tersebut membutuhkan banyak waktu dan biaya. Prediksi toksisitas dengan metode komputasi memiliki keuntungan diantaranya lebih cepat, murah, akurat, ramah lingkungan dan dapat dilakukan sebelum senyawa disintetis (Yang et al., 2018; Segall & Barber, 2014).

### I.2. Rumusan masalah

1. Apakah senyawa turunan alkaloid *imidazole*, *quinazoline* dan *quinolone* hasil penelitian *virtual screening* memiliki potensi sebagai antagonis reseptor adenosin A<sub>2A</sub> pada terapi Parkinson?
2. Apakah senyawa turunan alkaloid *imidazole*, *quinazoline* dan *quinolone* hasil penelitian *virtual screening* memiliki potensi toksisitas yang berbahaya?

### I.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Mendapatkan kandidat senyawa potensial dengan pendekatan *molecular docking*, simulasi dinamika molekul dan prediksi toksisitas pada senyawa turunan alkaloid *imidazole*, *quinazoline* dan *quinolone* hasil penelitian *virtual screening* sebagai antagonis reseptor adenosin A<sub>2A</sub> pada terapi Parkinson.

#### **I.4. Hipotesis penelitian**

Senyawa turunan alkaloid *imidazole*, *quinazoline* dan *quinolone* hasil penelitian *virtual screening* memiliki potensi sebagai antagonis reseptor adenosin A<sub>2A</sub> pada terapi Parkinson.

#### **I.5. Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Kimia Komputasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana dimulai pada bulan November 2019 sampai dengan selesai.